

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-291069

(43)公開日 平成8年(1996)11月5日

(51)Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/445	A A S		A 6 1 K 31/445	A A S
	A B J			A B J
9/70	3 4 1		9/70	3 4 1
	3 6 1			3 6 1
	3 6 4			3 6 4

審査請求 未請求 請求項の数2 O L (全5頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願平7-96904	(71)出願人	000002174 積水化学工業株式会社 大阪府大阪市北区西天満2丁目4番4号
(22)出願日	平成7年(1995)4月21日	(72)発明者	根釜 務 大阪府三島郡島本町百山2-1 積水化学 工業株式会社内

(54)【発明の名称】エペリゾン外用貼付剤

(57)【要約】

【目的】エペリゾン又はその塩の経皮吸収性が良好であるエペリゾン外用貼付剤を提供する。

【構成】基剤中に、エペリゾン又はその塩、及び、塩基性物質を含有してなるエペリゾン外用貼付剤。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 基剤中に、エペリゾン又はその塩、及び、塩基性物質を含有してなることを特徴とするエペリゾン外用貼付剤。

【請求項2】 塩基性物質が、基剤中に溶解してなる請求項1記載のエペリゾン外用貼付剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、エペリゾン外用貼付剤に関する。

【0002】

【従来の技術】 エペリゾン又はその塩は、痙攣性麻痺に基づく諸症状の改善剤及び頸肩腕症候群、肩関節周囲炎、腰痛症等の疾患による筋緊張状態の改善剤として用いられている。通常エペリゾン又はその塩は、経口的に投与されている。しかし、一般に薬物を経口投与すると、腸で吸収された薬物が肝臓で代謝されるため、かなりの量の薬物が患部に到達する前に分解される。また、薬物が短時間に吸収されるために副作用を生じやすい。

【0003】 これらの問題を解決するために、経皮吸収製剤を用いて薬物を皮膚を介して吸収させる経皮投与が行われている。経皮投与は、吸収された薬物が肝臓で分解されることなく患部に到達するので、経口投与に見られるような胃腸障害が生じにくい。また、薬物放出量の調整によって、薬物が短時間に大量に吸収されるために生じる副作用を軽減することが可能になる。更に、長時間にわたって、一定の薬物放出速度を維持することができれば、薬物の投回数を減らすことができる。

【0004】 しかし、皮膚表面の角質層は体内への異物の浸入を防ぐためのバリアー機能を有するため、エペリゾン又はその塩をそのまま経皮投与しても、薬効を発揮するのに充分な量の薬物が皮膚を通して吸収されず、経皮吸収性を高めることが課題となってきた。例えば、特開平2-255611号公報には、エペリゾンのようなフリー塩基構造の塩基性薬物を無官能性粘着剤中に含有しているテープ製剤に関する技術が開示されている。しかし、この技術では、経皮吸収性の向上は不充分である。また、特開平6-40888号公報には、塩基性薬物と塩基性高分子物質を含有する経皮吸収製剤に関する技術が開示されている。しかし、塩基性高分子は高価であり、取り扱いに注意を要する。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、上記に鑑み、エペリゾン又はその塩の経皮吸収性が良好であるエペリゾン外用貼付剤を提供することを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】 本発明は、エペリゾン外用貼付剤を、エペリゾン又はその塩、及び、塩基性物質を含有する基剤により構成するところに存する。

【0007】 本発明で用いられるエペリゾン又はその塩

2

の基剤中の含有量は、0.05～30重量%であることが好ましい。0.05重量%未満であると、薬物の単位面積当たりの経皮吸収効果が充分でなく、実用的な投与面積(150cm²以下)で薬効を発現するのに充分な血中濃度を得ることができず、30重量%を超えると、製剤の基剤割れ等が生じやすく、貼付性が低下する。好ましくは、0.1～20重量%である。

【0008】 上記エペリゾンの塩としては特に限定されず、例えば、塩酸塩、りん酸塩、メタンスルホン酸塩等が挙げられる。

【0009】 本発明で用いられる塩基性物質としては特に限定されず、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、モノエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジイソプロパノールアミン、トリイソプロパノールアミン等が挙げられる。

【0010】 上記塩基性物質の基剤中の含有量は、エペリゾン又はその塩の含有量にも左右されるが、0.1～10重量%であることが好ましい。0.1重量%未満であると、経皮吸収促進効果が充分でなく、10重量%を超えると、基剤の物性を大きく変化させたり、塩基性物質自身による皮膚刺激が問題となってくる。好ましくは、基剤中のエペリゾン又はその塩とイオン的に等量である。

【0011】 本発明のエペリゾン外用貼付剤としては、例えば、テープ製剤、パッチ剤、パップ剤、プラスター剤等が挙げられるが、使用時の簡便性の点から、テープ製剤及びパッチ剤が好ましい。

【0012】 上記テープ製剤及びパッチ剤の基剤としては、常温で皮膚表面に長時間固定できる粘着力を有するものが使用され、例えば、アクリル系粘着剤、ゴム系粘着剤、シリコーン系粘着剤等が挙げられる。粘着物性及びコストを考慮すると、アクリル系粘着剤及びゴム系粘着剤が好ましい。

【0013】 上記アクリル系粘着剤としては、炭素数が4～18の脂肪族アルコールと(メタ)アクリル酸から得られる(メタ)アクリル酸アルキルエステルの重合体、共重合体；上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルとその他の官能性モノマーとの共重合体等が使用される。

【0014】 上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルとしては特に限定されず、例えば、アクリル酸ブチル、アクリル酸イソブチル、アクリル酸ヘキシル、アクリル酸オクチル、アクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸イソデシル、アクリル酸ラウリル、アクリル酸ステアリル、メタクリル酸ブチル、メタクリル酸イソブチル、メタクリル酸2-エチルヘキシル、メタクリル酸イソオクチル、メタクリル酸デシル、メタクリル酸イソデシル、メタクリル酸ラウリル、アクリル酸ステアリル等が挙げられる。

【0015】 上記官能基モノマーとしては特に限定され

ず、例えば、水酸基を有するモノマー、カルボキシル基を有するモノマー、アミド基を有するモノマー、ピロリドン環を有するモノマー等が挙げられる。

【0016】上記水酸基を有するモノマーとしては特に限定されず、例えば、2-ヒドロキシエチル(メタ)アクリレート、ヒドロキシプロピル(メタ)アクリレート等が挙げられる。上記カルボキシル基を有するモノマーとしては特に限定されず、例えば、アクリル酸、メタクリル酸、マレイン酸、フマル酸、クロトン酸等の α 、 β -不飽和カルボン酸；マレイン酸ブチル等のマレイン酸モノアルキルエステル；無水マレイン酸等が挙げられる。

【0017】上記アミド基を有するモノマーとしては特に限定されず、例えば、アクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、ジエチルアクリルアミド等のアルキル(メタ)アクリルアミド；ブトキシメチルアクリルアミド、エトキシメチルアクリルアミド等のアルキルエーテルメチロール(メタ)アクリルアミド；ダイアセトンアクリルアミド等が挙げられる。

【0018】上記ピロリドン環を有するモノマーとしては特に限定されず、例えば、ビニルピロリドン等が挙げられる。上記以外のモノマーとして、酢酸ビニル、スチレン、 α -メチルスチレン、塩化ビニル、アクリルニトリル、エチレン、プロピレン、ブタジエン等が挙げられる。

【0019】上記アクリル系粘着剤は、上記モノマーを公知の方法により共重合して得られるが、アクリル系粘着剤中に、上記(メタ)アクリル酸アルキルエステルが、50重量%以上含有されていることが好ましい。

【0020】上記ゴム系粘着剤としては特に限定されず、例えば、天然ゴム、合成イソプレンゴム、ポリイソブチレン、ポリビニルエーテル、ポリウレタン、ポリイソブレン、ポリブタジエン、スチレン-ブタジエン共重合体、スチレン-イソブレン共重合体、スチレン-イソブレン-スチレンブロック共重合体等が挙げられる。上記シリコーン系粘着剤としては特に限定されず、例えば、ポリオルガノシロキサン等のシリコンゴム等が挙げられる。

【0021】上記基剤中には、必要に応じて各種配合剤が添加されてもよい。このような配合剤としては、例えば、ロジン系樹脂、ポリテルペン樹脂、クロマン-インデン樹脂、石油系樹脂、テルペンエノール樹脂等の粘着付与剤；液状ポリブテン、鉱油、ラノリン、液状イソブチレン、液状ポリアクリレート等の可塑剤；充填剤；老化防止剤等が挙げられる。

【0022】本発明のエペリゾン外用貼付剤がパッパーである場合、その基剤としては特に限定されず、例えば、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン、コーンスター、トラガントガム等の天然ポリマー；メチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセ

ルロース等のセルロース系ポリマー；デキストリン、カルボキシメチルデンプン等のデンプン系ポリマー；ポリビニルアルコール、ポリアクリル酸ナトリウム、メトキシエチレン-無水マレイン酸共重合体、ポリビニルエーテル、ポリビニルピロリドン等の合成ポリマー等が挙げられる。

【0023】上記ハップ用基剤には、必要に応じて、精製水；グリセリン、プロピレングリコール等の多価アルコールからなる保湿剤；カオリン、ペントナイト、亜鉛華、二酸化チタン等の無機充填剤；粘度調整剤；架橋剤；老化防止剤等を添加してもよい。

【0024】本発明のエペリゾン外用貼付剤は、薬物の経皮吸収性を更に向上させるために、必要に応じて、適当な吸収促進剤を添加してもよい。

【0025】上記吸収促進剤としては特に限定されず、例えば、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルエーテル、ラウロマクロゴール、乳酸エステル、ラウロイルジエタノールアミド、ラウロイルサルコシン、ラウロイルサルコシンナトリウム等が挙げられる。上記吸収促進剤の添加量は、薬物含有層全体の重量に対して、10重量%以下が好ましい。10重量%を超えると、得られる製剤の皮膚刺激性が大きくなる。好ましくは、0.1~10重量%である。

【0026】上記エペリゾン外用貼付剤は、支持体の表面に、エペリゾン又はその塩、塩基性物質、基剤、必要に応じて、吸収促進剤を含有する薬物含有層を積層して調製される。

【0027】上記支持体としては、貼付剤に通常使用されている支持体であれば、すべて使用可能である。支持体の素材としては特に限定されず、例えば、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレンテレフタレート、可塑化酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、ナイロン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、可塑化ポリ塩化ビニル、ポリウレタン、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウム等が挙げられる。これらの素材は、単層のシート又は2枚以上のシートの積層体として使用してもよい。アルミニウム以外の素材は、織布や不織布として使用することができる。

【0028】上記支持体表面に薬物含有層を形成する方法としては特に限定されず、例えば、溶液塗工法、ホットメルト塗工法、電子線硬化マルジョン塗工法等が挙げられる。本発明では、溶媒塗工法が好適に使用され得る。溶媒塗工法では、薬物含有層は、上記基剤を適当な溶媒で希釈し、薬物、並びに、必要に応じて、吸収促進剤及び各種配合剤を添加して得られた分散液を、支持体表面に塗布し乾燥させて溶媒を除去することによって形成される。上記分散液を剥離紙上に塗工し乾燥した後、支持体に転写することも可能である。

【0029】上記薬物含有層の厚みは、使用目的により異なるが、通常、30~2000μmである。30μm

未満であると、貼付剤の所定の面積の基剤に所望量の薬物を含有させることができない。また、テープ製剤及びパッチ剤の場合には、充分な粘着性が得られない。200μmを超えると、支持体付近の薬物含有層に含有される薬物が皮膚表面に到達することが困難となるので、製剤中の薬物が有効に利用されない。本発明では、上記薬物含有層を保護するために使用時まで剥離紙が、支持体に貼付されていてもよい。このようにして調製されたエペリゾン外用貼付剤は、患部に貼付して使用される。

【0030】

【実施例】以下に実施例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例のみに限定されるものではない。

【0031】実施例1

2-エチルヘキシルアクリレート65モル%とビニルビロリドン35モル%とヘキサメチレングリコールジメタクリレート0.02重量%をセパラブルフラスコに仕込み、重合初期のモノマー濃度が85重量%となるように酢酸エチルを加えた。この溶液を窒素雰囲気下、60℃に加熱し、重合開始剤である過酸化ラウロイル及び酢酸エチルを逐次少量ずつ添加し、32時間重合した。得られた重合物に酢酸エチルを加えて希釈し、固形分濃度が36重量%の基剤溶液を得た。この基剤溶液100重量部に塩酸エペリゾン（エーザイ化学社製）9.4重量部及び予めエタノールに溶解させた水酸化ナトリウム（和光純薬社製）1.4重量部を添加し、ディゾルバー中で、充分に攪拌した後、厚さ75μmのポリエステル製の剥離紙上に塗布し、60℃で20分間乾燥させて、薬物含有層を形成した。

【0032】厚さ30μmのポリエステル-エチレン・酢酸ビニル共重合体積層フィルム（日本マタイ社製）に上記の薬物含有層を転写して、20重量%の塩酸エペリゾンと3重量%の水酸化ナトリウムを含有する厚さ50μmの薬物含有層が積層されたテープ製剤を得た。

【0033】実施例2

実施例1と同様にして得られた基剤溶液100重量部に塩酸エペリゾン（エーザイ化学社製）11.6重量部、プロピレングリコール（和光純薬社製）5.8重量部及び予めエタノールに溶解させた水酸化カリウム（和光純薬社製）1.7重量部と乳酸セチル（日本ケミカルズ社製）2.9重量部を添加し、ディゾルバー中で、充分に攪拌した後、厚さ75μmのポリエステル製の剥離紙上に塗布し、60℃で20分間乾燥させて、薬物含有層を形成した。厚さ30μmのポリエステル-エチレン・酢酸ビニル共重合体積層フィルム（日本マタイ社製）に上記の薬物含有層を転写して、20重量%の塩酸エペリゾン、10重量%のプロピレングリコール、5重量%の乳酸セチルと3重量%の水酸化カリウムを含有する厚さ50μmの薬物含有層が積層されたテープ製剤を得た。

【0034】実施例3

実施例1と同様にして得られた基剤溶液100重量部に塩酸エペリゾン（エーザイ化学社製）4.1重量部及びトリエタノールアミン（和光純薬社製）0.8重量部を添加し、ディゾルバー中で、充分に攪拌した後、厚さ75μmのポリエステル製の剥離紙上に塗布し、60℃で20分間乾燥させて、薬物含有層を形成した。厚さ30μmのポリエステル-エチレン・酢酸ビニル共重合体積層フィルム（日本マタイ社製）に上記の薬物含有層を転写して、10重量%の塩酸エペリゾンと2重量%のトリ

10 エタノールアミンを含有する厚さ50μmの薬物含有層が積層されたテープ製剤を得た。

【0035】実施例4

メタクリル酸2-エチルヘキシル80モル%とアクリル酸2-エチルヘキシル10モル%とメタクリル酸デシル10モル%とヘキサメチレングリコールジメタクリレート0.02重量%をセパラブルフラスコに仕込み、重合初期のモノマー濃度が85重量%となるように酢酸エチルを加えた。この溶液を窒素雰囲気下、60℃に加熱し、重合開始剤である過酸化ラウロイル及び酢酸エチルを逐次少量ずつ添加し、24時間重合した。得られた重合物に酢酸エチルを加えて希釈し、固形分濃度が45重量%の基剤溶液を得た。得られた基剤溶液100重量部に塩酸エペリゾン（エーザイ化学社製）5.8重量部、プロピレングリコール（和光純薬社製）5.8重量部及び予めエタノールに溶解させた水酸化ナトリウム（和光純薬社製）1.8重量部を添加し、ディゾルバー中で、充分に攪拌した後、厚さ75μmのポリエステル製の剥離紙上に塗布し、60℃で20分間乾燥させて、薬物含有層を形成した。

20 【0036】厚さ30μmのポリエステル-エチレン・酢酸ビニル共重合体積層フィルム（日本マタイ社製）に上記の薬物含有層を転写して、10重量%の塩酸エペリゾン、10重量%のプロピレングリコールと3重量%の水酸化ナトリウムを含有する厚さ50μmの薬物含有層が積層されたテープ製剤を得た。

【0037】比較例1

実施例1と同様にして得られた基剤溶液100重量部に塩酸エペリゾン（エーザイ化学社製）9重量部を添加し、ディゾルバー中で、充分に攪拌した後、厚さ75μmのポリエステル製の剥離紙上に塗布し、60℃で20分間乾燥させて、薬物含有層を形成した。厚さ30μmのポリエステル-エチレン・酢酸ビニル共重合体積層フィルム（日本マタイ社製）に上記の薬物含有層を転写して、20重量%の塩酸エペリゾンを含有する厚さ50μmの薬物含有層が積層されたテープ製剤を得た。

【0038】比較例2

実施例1と同様にして得られた基剤溶液100重量部に塩酸エペリゾン（エーザイ化学社製）11.1重量部、プロピレングリコール（和光純薬社製）5.5重量部及び予めエタノールに溶解させた乳酸セチル（日本ケミカルズ社製）5.5重量部を添加し、ディゾルバー中で、充分に攪拌した後、厚さ75μmのポリエステル製の剥離紙上に塗布し、60℃で20分間乾燥させて、薬物含有層を形成した。厚さ30μmのポリエステル-エチレン・酢酸ビニル共重合体積層フィルム（日本マタイ社製）に上記の薬物含有層を転写して、20重量%の塩酸エペリゾンを含有する厚さ50μmの薬物含有層が積層されたテープ製剤を得た。

ルズ社製) 2.8重量部を添加し、ディゾルバー中で、充分に攪拌した後、厚さ75μmのポリエステル製の剥離紙上に塗布し、60℃で20分間乾燥させて、薬物含有層を形成した。厚さ30μmのポリエステル-エチレン・酢酸ビニル共重合体積層フィルム(日本マタイ社製)に上記の薬物含有層を転写して、20重量%の塩酸エペリゾン、10重量%のプロピレングリコール、5重量%の乳酸セチルを含有する厚さ50μmの薬物含有層が積層されたテープ製剤を得た。

【0039】比較例3

実施例1と同様にして得られた基剤溶液100重量部に塩酸エペリゾン(エーザイ化学社製)4重量部を添加し、ディゾルバー中で、充分に攪拌した後、厚さ75μmのポリエステル製の剥離紙上に塗布し、60℃で20分間乾燥させて、薬物含有層を形成した。厚さ30μmのポリエステル-エチレン・酢酸ビニル共重合体積層フィルム(日本マタイ社製)に上記の薬物含有層を転写して、10重量%の塩酸エペリゾンを含有する厚さ50μmの薬物含有層が積層されたテープ製剤を得た。

【0040】比較例4

実施例4と同様にして得られた基剤溶液100重量部に塩酸エペリゾン(エーザイ化学社製)11.3重量部、プロピレングリコール(和光純薬社製)11.3重量部を添加し、ディゾルバー中で、充分に攪拌した後、厚さ75μmのポリエステル製の剥離紙上に塗布し、60℃で20分間乾燥させて、薬物含有層を形成した。厚さ30μmのポリエステル-エチレン・酢酸ビニル共重合体*

*積層フィルム(日本マタイ社製)に上記の薬物含有層を転写して、10重量%の塩酸エペリゾン、10重量%のプロピレングリコールを含有する厚さ50μmの薬物含有層が積層されたテープ製剤を得た。

【0041】比較例5

水酸化ナトリウムの代わりにフマル酸を添加した以外は実施例1と同様に作製し、20重量%の塩酸エペリゾンと3重量%のフマル酸を含有する厚さ50μmの薬物含有層が積層されたテープ製剤を得た。

【0042】比較例6

水酸化カリウムの代わりにクエン酸を添加した以外は実施例2と同様に作製し、20重量%の塩酸エペリゾン、10重量%のプロピレングリコール、5重量%の乳酸セチルと3重量%のクエン酸を含有する厚さ50μmの薬物含有層が積層されたテープ製剤を得た。

【0043】実施例1~4、比較例1~6のテープ製剤について、ヘアレスマウス皮膚透過試験を行った。Frantzの拡散セルにヘアレスマウスの背部摘出皮膚を固定し、皮膚上側に3.14cm²のサンプルを貼り付けた。貼付後24時間目に皮膚下側のレセプター液をサンプリングし、エペリゾン量をHPLCにより測定した。

拡散セルは37℃の恒温とし、レセプター液にはpH7.2に調整したりん酸緩衝液を用いた。以上の結果を表1に示す。

【0044】

【表1】

	24時間後 透過量 (μg)		24時間後 透過量 (μg)		24時間後 透過量 (μg)
実施例1	2043	比較例1	460	比較例5	454
実施例2	2549	比較例2	1350	比較例6	1230
実施例3	983	比較例3	244		
実施例4	1250	比較例4	360		

【0045】

【発明の効果】本発明のエペリゾン外用貼付剤は上述の

構成よりなるので、エペリゾン又はその塩を効果的に経皮投与することができる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁶

A 61 K 47/02
47/18

識別記号 庁内整理番号

F I

A 61 K 47/02
47/18

技術表示箇所

E
E